

Huzursuzluk ve Baş Tutamama Yakınması ile Başvuran Hastada Nadir Bir Lökodistrofi Nedeni: Canavan Hastalığı: Olgu Sunumu

A Patient Admitted with Complaint of Irritability and Lack of Head Control a Rare Cause of Leukodystrophy Canavan Disease: A Case Report

İhsan KAFADAR *, Burcu TUFAN TAŞ **, Betül AYDIN KILIÇ ***

* İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Birimi

** İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

*** İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Dört aylık kız hasta baş tutmada güçlük yakınması ile çocuk nöroloji polikliniğine başvurdu. Yapılan tetkikleri sonucunda nadir bir sekonder megalensefali nedeni olan Canavan hastalığı tanısı aldı. Canavan hastalığı otozomal resesif olarak kalıtılan, erken dönemde hipotoni, ilerleyen dönemde spastisite, makrosefali, baş kontrolünün olmaması, ilerleyici ağır mental retardasyon ve nöbetlerle karakterize bir lökodistrofidir. Olgu Canavan hastalığının ve diğer nörometabolik nedenlerin makrosefali ayırıcı tanısındaki yerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Canavan hastalığı, hipotoni, makrosefali

SUMMARY

A 4 months old girl come neurology outpatient clinic with complaints of difficulty in keeping the head. As a result of the investigations is a rare cause of Canavan disease with a clinical diagnosis of secondary cases megalencephaly. Canavan disease is an autosomal recessive inherited disease. In early period of this disease, hypotonia occurs, later progressive spasticity have been seen. Canavan disease is a kind of leukodystrophy characterized by macrocephaly, lack of head control, progressive severe mental retardation and seizures. In this case report, we draw attention of Canavan disease and other metabolic disorders in the differential diagnosis of macrocephaly.

Key words: Canavan disease, hypotonia, macrocephaly

GİRİŞ

Frontooksipital bölgeden ölçülen baş çevresinin; düzeltilmiş yaş, ırk ve cinsiyet gibi parametreler göz önüne alındıktan sonra 97. persentil değerinin üzerinde olması makrosefali olarak tanımlanmaktadır. Makrosefali önemli ve nonspesifik bir semptom olup, birçok hastalıkta karşımıza çıkabilmektedir ⁽¹⁾.

Makrosefaliye neden olan hastalıklar: 1) Beyin omurilik sıvısında artışa, yani hidrocefaliye yol açanlar, 2) Primer veya sekonder nedenlerle megalensefaliye, yani beyin kütlelerinde artışa neden olanlar, 3) Kraniyum kalınlığında artışa, yani makrokraniiye neden olanlar, 4) İntrakraniyal boşluğu dolduran kan, subdural sıvı gibi ekstraserebral sıvılar da artışa neden olan hastalıklar olarak dört ana grupta sınıflandırılabilir ⁽¹⁾.

Alındığı tarih: 12.12.2011

Kabul tarihi: 25.05.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İhsan Kafadar, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 34377 İstanbul

e-posta: drkafadar@yahoo.com

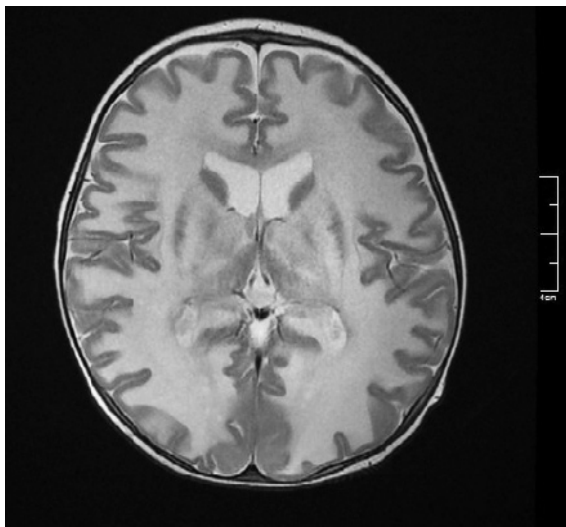
Makrosefalinin en sık karşılaşılan nedenlerini hidrosefali ve periserebral koleksiyon oluşturmaktadır ⁽²⁾. Bu nedenledir ki makrosefalinin veya makrosefal gelişimin ayırıcı tanısında ender görülen megalensefali nedeni olan metabolik hastalıklar gözardı edilmekte veya geç tanılandırılabilmektedir.

Baş tutmada güçlükle yakınması ile çocuk nöroloji polikliniğine başvuran hastaya, yapılan tetkikleri sonucunda nadir bir sekonder megalensefali nedeni olan Canavan hastalığı teşhisi kondu. Canavan hastalığı otozomal resesif olarak kalıttır. Erken dönemde hipotoni, ilerleyen dönemde spastisite, makrosefali, baş kontrolünün olmaması, ilerleyici ağır mental retardasyon ve nöbetlerle karakterize bir lökodistrofidir. Tanısı idrar, kan ve beyin omurilik sıvısında N-asetil aspartik asit (NAA) artışı, beyin dokusunda manyetik rezonans (MR) görüntülemeye diffüz beyaz cevher kaybı, hipomyelinizasyon bulguları ve kranial MR spektroskopide artmış NAA düzeyinin gösterilmesi ile konmaktadır ⁽³⁾. Tedavi yaklaşımları semptomatik olup, nöbetlerin ve spastisitenin kontrol edilmesine dayanmaktadır ⁽⁴⁾.

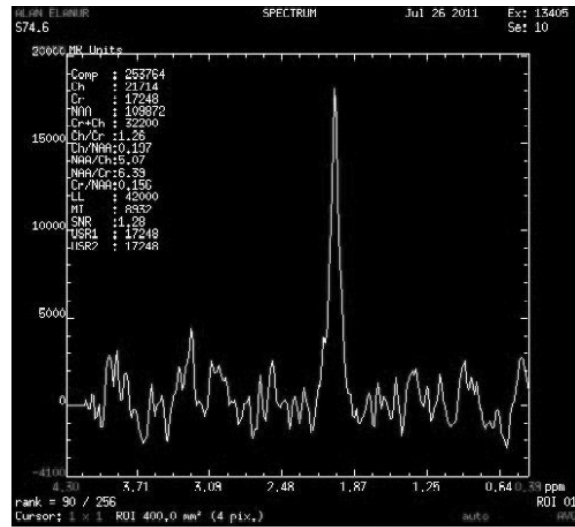
Bu makale Canavan hastalığının ve diğer nörometabolik nedenlerin makrosefali ayırıcı tanısındaki yerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU

Dört aylık kız hasta, huzursuzluk, başını tutamama yakınmaları ile çocuk nöroloji polikliniğine getirildi. Normal spontan vaginal yolla doğan olgunun prenatal ve perinatal anamnezinde bir özellik yoktu. Olgunun anne babası arasında ikinci derece akrabalık mevcuttu. Soygeçmişinde bir özellik tanımlanmıyordu. Fizik muayenesinde baş kontrolü, gözle obje takibi ve gülümsemesi yoktu. Çocuk anneyi tanıımıyordu, derin tendon refleksleri artmıştı, Babinski bulgusu bilateral mevcuttu. Kilosu 6.500 g (50-75 persentil), boyu 60 cm (10-25 persentil) olan hastanın baş çevresi 43 cm idi ve 90. persentil üstünde değerlendirildi. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik tespit edilmedi. Olgunun anamnezi derinleştirildiğinde, önceden çocuğun annesine normal gelen kafa çevresinin artık anneye daha büyük geldiği öğrenildi. Çocuğun baş çevresi

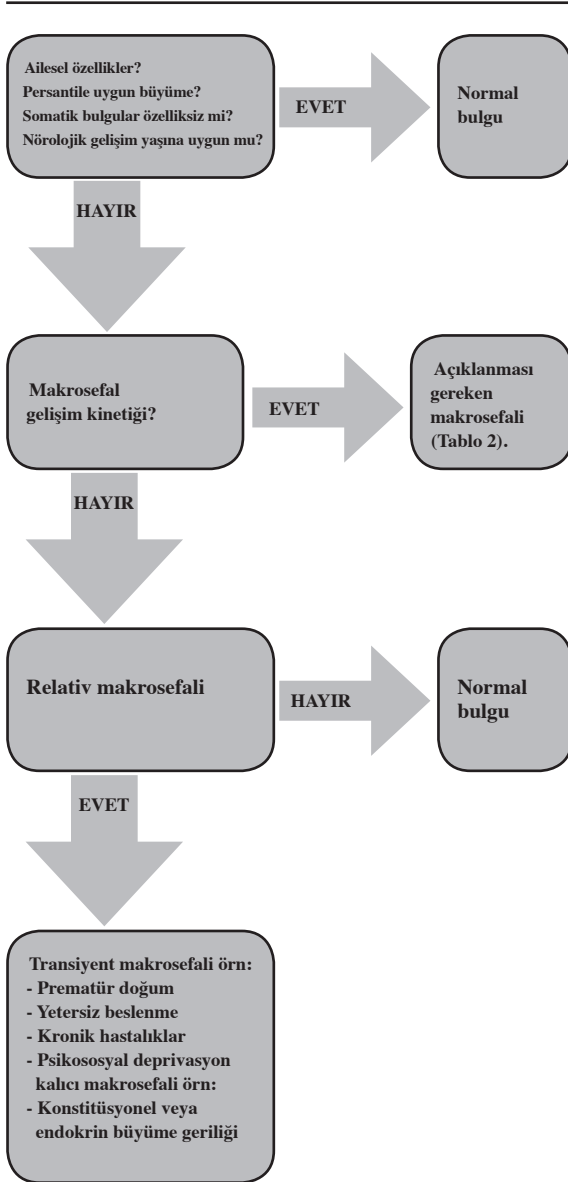


Şekil 1. Bilateral serebral-serebellar derin ak madde ile subkortikal ak maddede, globus pallidus, talamus ve beyin sapında T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens diffüz simetrik ak madde lezyonları saptandı.



Şekil 2. N-asetil aspartik asit pikinde belirgin artış, kolin ve kreatinin piklerinde düşüş, miyoinozitol pikinde ise hafif artış saptandı.

Tablo 1. Makrosefali ayırıcı tanısı (1).



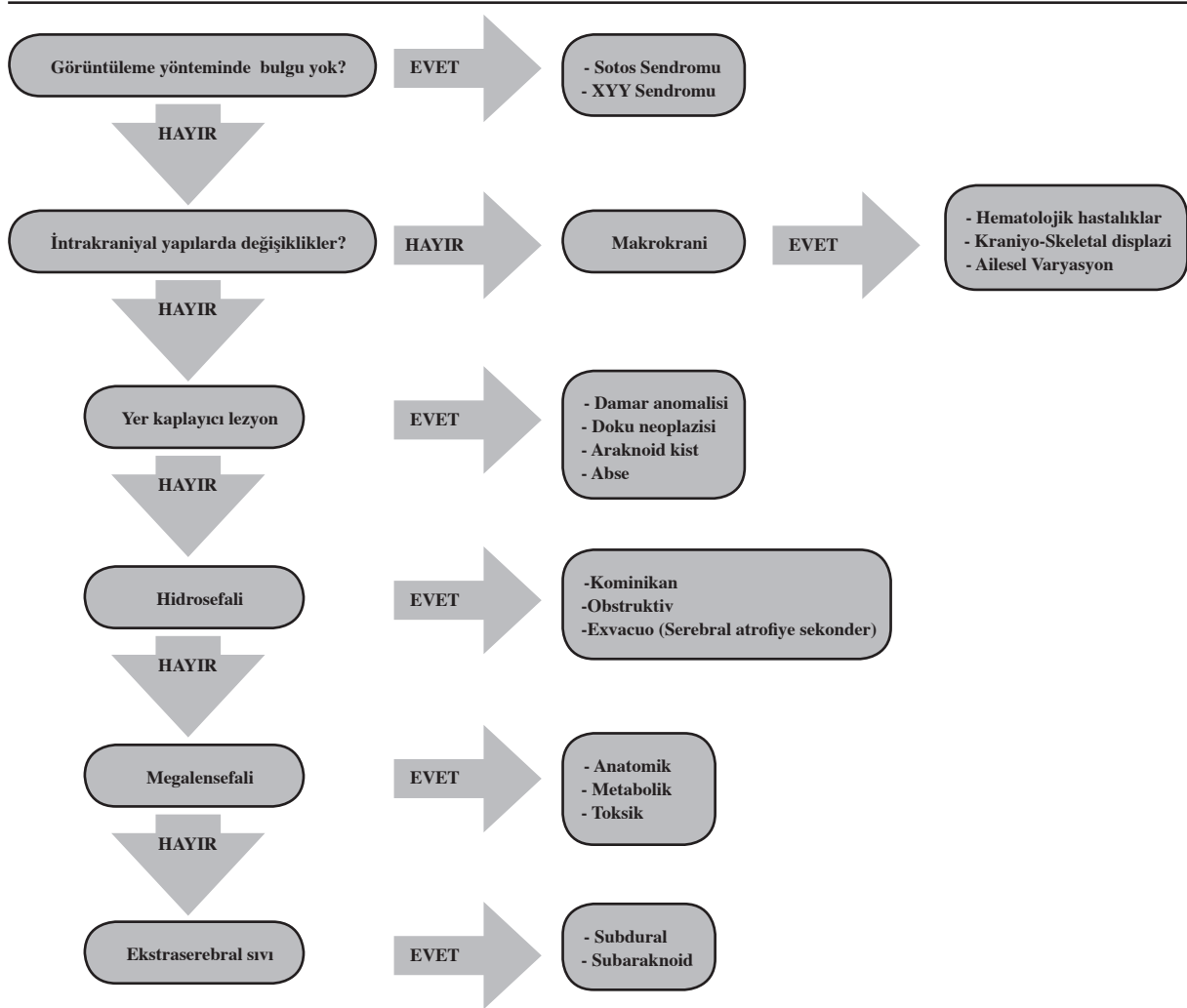
doğumda 35 cm idi. Normal çocuk polikliniğinde yapılan baş çevresi ölçümlerine ulaşamadı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; idrar-kan aminoasit kromatografisinde bir özellik saptanmadı, kan laktat düzeyi: 28 mg/dL (Normal (N): 9-30), kan amonyak düzeyi: 116.2 mikrogram/dL (N: 0-86), idrarda organik asit analizinde ise N-asetil aspartik asit değeri 1172 mg/g (N: <10 mg/gün) olarak gözlemlendi. Yapılan transfontanel ultrasonografisinde yer kaplayıcı lezyon ve hidro-

sefalisi saptanmayan olgunun kranial MR tetkikinde; bilateral serebral-serebellar derin ak madde ile subkortikal ak maddede, globus pallidus, talamus ve beyin sapında T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens diffüz simetrik ak madde lezyonları saptandı (Şekil 1). Hastanın kranial MR Spektroskopisinde NAA pikinde belirgin artış, kolin ve kreatinin piklerinde düşüş, miyoinozitol pikinde ise hafif artış saptandı (Şekil 2). Bu bulgular sonucunda olguya Canavan hastalığı tanısı konuldu. Hastanın gen analizi yapılmadı. Hasta halen hastanemiz çocuk nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olup, topiramet tedavisi almaktadır.

TARTIŞMA

Canavan hastalığı, beyaz cevherin spongiform dejenerasyonu ile kendini gösteren otozomal resesif bir lökodistrofidir ⁽⁵⁾. Sıklıkla Askenazi Yahudilerinde gözlenmekle birlikte, birçok etnik grupta da Canavan hastalığı ile karşılaşmaktadır ^(5,6). Hastalığın geni 17p13- ter üzerinde gösterilmiştir. Bu gen mutasyonunun neden olduğu aspartoasilaz enzim eksikliğinin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir ^(5,7,8). Santral sinir sistemi bulgularının da beyaz cevherde aspartoasilaz enzimi eksikliğine bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir ⁽⁹⁾. Normalde aspartoasilaz enziminin metabolize ettiği NAA, nöronların mitokondrilerinde üretilerek oligodendroglial hücrelere aktarılır ve burada aspartoasilaz ile asetoasetat ve aspartata hidrolize olur. Aspartoasilaz enzimi eksikliğinde ise dokuda N-asetil aspartik asit birikimi olmaktadır ⁽⁵⁾. NAA'nın hidrolizasyondaki olan bu defekt sonucu, miyelin bütünlüğü bozulur ve beyin dokusunda beyaz cevherde süngerimsi dejenerasyon olur ⁽¹⁰⁾. Ayrıca bu hidroksilasyon defekti sonucunda Canavan hastalığı tanısı almış olgularda NAA idrarda, kanda ve beyinde artmaktadır ⁽¹¹⁾.

Tablo 2. Makrosefaliye yaklaşım (1).



Klinik olarak Canavan hastalığı; makrosefali, hipotoni, iritabilite ve buna eşlik eden beslenme bozuklukları ile karakterizedir ⁽¹²⁾. Hastalığa ait semptomlar, genellikle yaşamın ilk 6 ayında görülür ve hayatın ilk birkaç yılında hastalık sıklıkla ölümle sonlanmaktadır. Ancak, Canavan hastalığının nadir olarak daha geç dönemde ortaya çıkan ve nadir olarak daha uzun bir klinik gidiş gösteren tipleri de vardır ^(5,7,8). Bu nedenle hastalığın klinik seyrini konjenital, infantil ve juvenil form olarak sınıflandırmak olasıdır ⁽¹³⁾. Görme bozuklukları, duyma kaybı, iritabilite ve emme güçlüğü hastalığın ilk semptomlarını oluştururken ⁽¹⁴⁾, gelişme geriliği, nistagmus ve

makrosefali olguların çoğunda ilk yıl içinde ortaya çıkan semptomlardır ^(7,8). Makrosefali ise özellikle 6. aydan itibaren ortaya çıkan ve giderek belirginleşen bir semptomdur ⁽¹²⁾. Canavan hastalığında olguların büyük bölümünde ilk 2 yaş içinde beyin ağırlığı normalin % 50'sinin üzerindedir. Daha sonra ise serebral atrofinin ilerlemesi ile beyin ağırlığı normal ya da normalden daha az olabilir. Hastalığa sıklıkla eşlik ettiği düşünülen epilepsi ise sıklıkla daha geç dönemde görülen bir bulgudur ^(7,8). Olgumuz 4 aylık bir çocuktü ve baş çevresi değerleri yaşına göre 97. persentilin üzerlerinde değildi. Ancak, çocuğun baş tutamama ön planda olmak üzere

motor geriliği vardı.

Canavan hastalığının tanısı; klinik olarak megalensefali ve gelişme geriliği ile başvuran bir hastada, idrar, kan ve beyin omurilik sıvısında NAA artışı, beyin dokusunda manyetik rezonans görüntülemeye diffüz beyaz cevher kaybı, hipomyelinizasyon bulguları ve kraniyal MR spektroskopide artmış NAA düzeyinin gösterilmesi ile konmaktadır ⁽³⁾.

Canavan hastalığı tanısında; beyaz cevherde diffüz ve simetrik olarak bilgisayarlı tomografi de dansite düşüklüğü, kraniyal MR’da ise T1 ağırlıklı serilerde intensite azalması, T2 ağırlıklı serilerde ise intensite artışı izlenmesi tanıda önemli yol gösterici bulgulardır ⁽¹⁵⁾. Olgumuzda da T2 ağırlıklı serilerde intensite artışı olgumuzda Canavan hastalığı tanısını desteklemekteydi. Canavan hastalığı ayırıcı tanısında bazı klinik ve kraniyal MR bulguları nedeniyle Krabbe hastalığı, metakromatik lökodistrofi, L- 2- hidroksiglutarik asidemi ve van der Knapp hastalığı düşünülmelidir ⁽¹⁵⁾. Ancak, Krabbe ve metakromatik lökodistrofide genellikle derin beyaz cevherin tutulması ve hastalarda normal kafa boyutlarının olması, L- 2- hidroksiglutarik asidemi ve van der Knapp hastalığında ise makrosefalinin klinik ve laboratuvar bulgularının daha geç ortaya çıkması ayırıcı tanıda yol gösterici olmaktadır ⁽¹⁶⁾.

Kraniyal MR spektroskopide Canavan hastalığında beyaz cevherde aspartoasidaz enzimi eksikliğine bağlı olarak NAA artışına sekonder belirgin olarak ortaya çıkan NAA piki Canavan hastalığı için spesifiktir. Ayırıcı tanıda düşünülen diğer hastalıklarda ise bu NAA piki izlenmemektedir ⁽¹⁷⁾.

Olgumuzda da idrarda artmış NAA miktarı ve beyin MR spektroskopide artmış NAA piki hastalığın tanılandırılmasında temel tanı dayanakla-

rımızı oluşturdular (Şekil 2).

Biz genel pediatri pratiğinde yapılan temel hatalardan birinin; Canavan hastalığı için karakteristik bulgu olan kabul edilen megalensefali, yani makrosefali semptomunun bu hastalık için “olmazsa olmaz “ olarak kabul edilmesi olduğunu düşünmekteyiz. Oysa megalensefali bu hastalıkta süt çocukluğunda ancak 6 aylıktan itibaren karşımıza çıkmaktadır. Olgumuzda da gelişme geriliği ve laboratuvar sonuçları Canavan hastalığı tanısını desteklemekteydi, ancak olgunun başvurusunda makrosefalisi yoktu.

Canavan hastalığında tedavi yaklaşımları semptomatik olup, nöbetlerin ve spastisitenin kontrol edilmesine dayanmaktadır. Koruyucu yaklaşımlar arasında; taşıyıcılığın saptanması, genetik danışma ve prenatal olarak tanı konulması, amniyotik sıvının NAA için test edilmesi ve moleküler çalışmalar yapılması yer alır ⁽⁴⁾. Tedavide düşük doz topiramat kullanımının baş çevresinin büyüme hızını yavaşlattığını gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Bu nedenle hastamıza topiramat tedavisi düşük dozdan başlanmış ve takibe alınmıştır.

SONUÇ

Makrosefali, makrosefali baş gelişimi, hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği olan hastalarda lökodistrofik hastalıklar da düşünülmelidir. Ancak, Canavan hastalığında klasik bulgu olarak kabul edilen makrosefali bulgusunun altınca ay civarında ortaya çıktığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Überall MA.** Makrozephalus In: Differentialdiagnose Pädiatrie. Michalk D., Schönau E. Elsevier. 2 Aufl. München 2005: 89-97.
2. **Aicardi J, Bax M, Gillberg C.** Malformations of the central nervous system In: Diseases of the Nervous System in Childhood. Mac Keith P. 3.

- Ed. London 2009: 63-68.
3. **Matalon R, Matalon KM.** Canavan disease prenatal diagnosis and genetic counseling. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29(2):297-304. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545\(01\)00003-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545(01)00003-1)
 4. **Al-Dirbashi OY, Kurdi W, Imtiaz F, Ahmad AM, Al-Sayed M, Tulbah M, Al-Nemer M, et al.** Reliable prenatal diagnosis of Canavan disease by measuring N-acetylaspartate in amniotic fluid using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Prenat Diagn* 2009;29(5):477-480. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2223> PMID:19235826
 5. **Gordon N.** Canavan Disease: A review of recent developments. *Eur J Pediatr Neurol* 2000;5:65-69. <http://dx.doi.org/10.1053/ejpn.2001.0467> PMID:11589315
 6. **Kaul R, Gao GP, Aloya M, Balamurugan K, Petrosky A, Michals K, Matalon R.** *Am J Hum Genet* 1994;55:34-41. PMID:8023850 PMCid:1918221
 7. **Harding BN, Surtees R.** Metabolic and neurodegenerative diseases of childhood. In Graham DI, Lantos PL eds. *Greenfield's Neuropathology* vol1, 7th ed. London: Arnold; 2002: 485-511.
 8. **Ellison D, Love S, Harding BN, Lowe J, Vinters HV eds.** Disorders that primarily affect white matter. *Neuropathology*, 2nd ed. London, Mosby; 2004: 119-129.
 9. **Matalon R, Michals K, Sebesta D, et al.** Aspartoacylase deficiency and N-acetyl aspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet* 1988;29:463-471. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320290234> PMID:3354621
 10. **Clark JB.** N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction, *Dev Neurosci* 1998;20:271-276. <http://dx.doi.org/10.1159/000017321> PMID:9778562
 11. **Matalon R, Michals K.** Recent advances in Canavan disease. *Adv Pediatr* 1999;46:493-506. PMID:10645473
 12. **Michaelis R, Niemann G.** Makro und mikrosefali In. *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie*. Thieme. 2. Aufl. Stuttgart 1999: 139-155.
 13. **Jellinger KA.** Canavan Krankheit In: *Neurologie in Praxis und Klinik*. Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H. Thieme. 3. Auf. 2. Band Stuttgart 1999: 760-65.
 14. **Aydınlı N, Çalışkan M, Calay M, Özmen M.** Use of localized proton nuclear magnetic resonance spectroscopy in Canavan's disease. *Turk J Pediatr* 1998;40:549-557. PMID:10028864
 15. **McAdams HP, Geyer CA, Done SL, et al.** CT and MR imaging of Canavan disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:397-399. PMID:2107726
 16. **Barkovich AJ.** Pediatric neuroimaging. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
 17. **Grodd W, Krageloh-Mann I, Klose U, et al.** Metabolic and destructive brain disorders in children: findings with localized proton MR spectroscopy. *Radiology* 1991;181:173-181. PMID:1887030
 18. **Topçu M, Yalnızoğlu D, Saatçi I, Haliloğlu G, Topaloğlu H, Senbil N, Onol S, et al.** Effect of topiramate on enlargement of head in Canavan disease: a new option for treatment of megalencephaly. *Turk J Pediatr* 2004;46(1):67-71. Mid:15074377